5

EPILEPSIA LA GRAVIDE

Sanda Nica, A. Şerbănescu
Spitalul Clinic Colentina, Clinica de Neurologie

Rezumat

Epilepsia fiind una dintre cele mai frecvente boli neurologice ale femeii fertile, iar numărul pacientelor doritoare să aibă copii fiind în creştere, se impune o atenţie deosebită pentru tratarea acestora. Boala poate influenţa evoluţia sarcinii atât prin ea însăşi, cât şi prin terapia urmată de paciente. Creşterea frecvenţei crizelor poate să apară prin lipsa de complianţă (legată de teama de apariţie a malformaţiilor la făt), modificările hormonale şi metabolice din sarcină şi modificările farmacocinetice ale medicaţiei antiepileptice. Epilepsia influenţează atât evoluţia sarcinii, cât şi pe cea a nou-născutului.

Epilepsia la femeia gravidă se tratează ca şi la cea negravidă: în raport de tipul de epilepsie, cu medicaţia de primă alegere, în doza minimă eficientă şi în monoterapie, dacă este posibil, având ca obiectiv suspendarea crizelor şi evitarea efectelor adverse. Monoterapia este totdeauna de preferat politerapiei, iar combinaţiile dintre carbamazepină, fenobarbital şi acid valproic sunt cel mai puţin indicate, mai ales dacă există antecedente de spina bifida în familie, având potenţialul teratogen cel mai mare.

Nu se poate spune că antiepilepticele clasice (carbamazepina, fenobarbitalul, acidul valproic) sunt mai teratogene decât cele noi (gabapentin, lamotrigina, oxcarbazepina, vigabatrina).

Frecvenţa malformaţiilor la copiii născuţi din mame epileptice tratate este de 2-3 ori mai mare decât în populaţia sănătoasă.

Abstract

Epilepsies belong to the most common neurological diseases of women of childbearing age, and because the ratio of patients suffering from epilepsy which desire to have children has increased, we should take into consideration the treatment of these patients. Epilepsy itself influences the course of the pregnancy, as well as the antiepileptic drugs dose. The causes of an increase of the frequency of seizures are: non-compliance (due to concerns about the possible teratogenity of antiepileptic drugs), hormonal and metabolic changes during the pregnancy and changes in the pharmacokinetics of antiepileptic drugs. Epilepsy influences the course of the pregnancy and the newborn.

The epilepsy of pregnant patient is to be treated exactly as that of a patient who is not pregnant, according to the first-choice antiepileptic drug, administered in a monotherapy in the lowest possible effective dosage with the objective of remaining seizure free and avoiding adverse side effects. Monotherapy is prefered instead of politherapy, and the combination of phenobarbitone, carbamazepine and valproic acid is to be avoided, especially in patients with a positive familial case history of spina bifida.

There is no evidence that any of the „established antiepileptic drugs" (carbamazepine, ethosuximide, phenobarbitone, phenytoin, valproic acid) is more teratogenic than the „new antiepileptic drugs" (gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, vigabatrin).

Malformations occur 2 or 3 times more frequently in children born of mothers with treated epilepsy than control children.

Epilepsia este una dintre cele mai frecvente boli neurologice întâlnite la femeia fertilă. Aproximativ 1% dintre toate gravidele au epilepsie. Progresele în terapia epilepsiei, integrarea în viaţa socială şi dorinţa pacientelor cu epilepsie de a avea copii impun o atenţie deosebită tratării acestora, ţinând cont de implicaţiile pe care le poate avea terapia antiepileptică asupra fătului. În ultimii ani tot mai multe femei cu epilepsie îşi exprimă dorinţa de a avea copii. Datele în ceea ce priveşte evoluţia epilepsiei în timpul graviditătţii au fost obţinute prin studii prospective, comparând frecvenţa crizelor din timpul sarcinii cu cea înregistrată în cele 9 luni premergătoare acesteia.

Pe parcursul sarcinii, evoluţia epilepsiei poate fi diferită:

- 10% se agravează (creşte frecvenţa crizelor).
- 5% se ameliorează (scade frecvenţa crizelor).
- 85% nu este influenţată.

Cauzele care determină creşterea frecvenţei crizelor pot fi:

- lipsa complianţei (mai ales în primele luni de sarcină, de teama efectului teratogen al medicaţiei antiepileptice, multe paciente îşi reduc dozele din proprie iniţiativă, sau omit să-şi ia o parte din doze);
- modificările hormonale şi metabolice din timpul sarcinii (scăderea absorbţiei intestinale, creşterea metabolismului hepatic, creşterea clearance-ului renal, scăderea proteinelor şi creşterea volumului plasmatic);
- modificările farmacocinetice ale medicaţiei antiepileptice din timpul sarcinii însoţite de scăderea concentraţiei plasmatice a acestora.

Deşi modificările menţionate pot duce la necesitatea creşterii dozelor de antiepileptice, la 75% dintre paciente nu se impune această manevră.

Efectele epilepsiei asupra evoluţiei sarcinii:

a. Se înregistrează mai frecvent avorturi spontane, naşteri premature, toxemie.
b. Riscul crescut de hemoragie este discutabil.
c. Mortalitatea perinatală este mai mare de 1,2-2 ori.

d. Travaliul nu este mai dificil.
e. Statusul epileptic induce un risc crescut atât pentru copil, cât şi pentru mamă (de aceea nu se întrerupe niciodată brusc terapia antiepileptică); riscul unei singure crize asupra fătului rămâne discutabil (hipoxie, prin scăderea frecvenţei cardiace, scăderea debitului sanguin).
f. Este crescută rata avorturilor provocate.

Efectele epilepsiei asupra nou-născutului:

a. Perimetrul cranian este mai mic, în mod frecvent.
b. Greutate mică la naştere.
c. Se înregistrează mai frecvent hiperbilirubinemie.
d. Există o creştere uşoară a riscului de hemoragie neonatală.
e. Farmacocinetica antiepilepticelor este modificată la nou-născut: scade legarea proteică, este întârziat clearance-ul, se prelungeşte perioada de înjumătăţire.
f. Apar modificări în comportamentul nou-născutului: sedare sau hiperexcitabilitate.
g. Dezvoltarea este încetinită.
h. Pot exista probleme de învăţare mai târziu (mai ales după terapia cu valproat).

Liga Internaţională Împotriva Epilepsiei a elaborat un ghid pentru tratarea pacientelor cu epilepsie, care recomandă:

a. folosirea medicamentului de primă alegere în funcţie de tipul de epilepsie.
b. monoterapie la dozele minime posibile eficiente (ţinând cont de obiectivul propus: lipsa crizelor şi efectele adverse minime).
c. se evită politerapia când nu este strict necesară (combinaţia dintre acid valproic, carbamazepină şi fenobarbital ar fi de evitat).
d. evitarea acidului valproic şi a carbamazepinei dacă există un istoric de spina bifida în familie.
e. în cazul tratamentului cu acid valproic sau carbamazepină este util diagnosticul prenatal (amniocenteză pentru determinarea alfa-fetoproteinei, ultrasonografie) pentru detectarea precoce a unor defecte posibile de tub neural.
f. controlul regulat al concentraţiei plasmatice a antiepilepticelor, deoarece în timpul sarcinii se produce o scădere şi, după naştere, o creştere a concentraţiei serice a drogurilor antiepileptice.
g. administrarea zilnică de acid folic (5 mg/zi) în primul trimestru de sarcină, de preferat precedând momentul concepţiei.
h. în cazul tratamentului cu acid valproic trebuie evitate concentraţiile crescute serice, doza zilnică să fie fracţionată în 3-4 prize pe parcursul zilei, sau să se folosească un preparat cu eliberare controlată.
i. crizele convulsive din timpul travaliului şi naşterii se tratează imediat, de preferat cu benzodiazepine intravenos.
j. tratamentul antiepileptic nu trebuie întrerupt în timpul travaliului sau naşterii.
k. se administrează nou-născutului 1mg/kg corp vitamina K (Konakion) subcutanat imediat după naştere.

În principiu, epilepsia la femeia gravidă se tratează ca şi la femeia negravidă, după aceleaşi norme generale: în raport de clasificarea tipului de epilepsie, se alege medicaţia de primă intenţie, şi, dacă este posibil, în monoterapie, la dozele minime eficiente, având ca obiectiv absenţa crizelor şi evitarea efectelor adverse. Cu excepţia acidului valproic, nu există nici o informaţie certă că anumite antiepileptice produc malformaţii specifice la copil şi, ca urmare, nu avem nici un motiv să nu alegem medicaţia conform tipului de epilepsie diagnosticat şi să nu o administrăm la doza eficientă. Acidul valproic va fi însă folosit doar în cazul unor indicaţii ferme în primele 3 luni de sarcină, la doze cât mai mici posibil pentru pacientă.

În cazul unei sarcini planificate, dacă pacienta nu a mai avut nici o criză timp de cel puţin 2 ani, se poate discuta scăderea sau chiar întreruperea terapiei înaintea sarcinii. Nu există investigaţii specifice în vederea întreruperii terapiei, fiind valabile datele generale aplicate în cazul suspendării terapiei antiepileptice. Riscul recurenţei crizelor depinde de tipul de epilepsie, de traseele EEG (dacă s-au normalizat sau nu), de durata cât pacienta nu a mai avut crize, de durata tratamentului până la dispariţia crizelor. Riscul de recurenţă este mai mare la pacientele cu crize focale complexe, petit. La pacientele care au crize sub tratament şi îşi doresc o sarcină, trebuie optimizat tratamentul înaintea sarcinii, prin creşterea dozelor în cazul monoterapiei, dacă este posibil, şi doar în cazuri extreme se recurge la politerapie. Sunt dovezi că reducerea de la combinaţii de 3 la 2 antiepileptice nu duce la creşterea frecvenţei crizelor decât la 20% dintre paciente. Se urmăreşte menţinerea pacientei cu monoterapie, sub care ideal ar fi să nu mai facă deloc crize, sau măcar să nu mai facă crize generalizate tonico-clonice. Pacienta trebuie informată cât mai exact asupra posibilelor recurenţe în perioada de sarcină şi a efectelor acestor recurenţe asupra evoluţiei sarcinii.

O problemă specială apare la pacientele care nu au o sarcină previzibilă; dacă aceasta este depistată înainte de terminarea organogenezei fetale, se poate lua în considerare trecerea de la poli- la monoterapie punând în balanţă posibilitatea creşterii frecvenţei crizelor pe de o parte şi expunerea fătului la diferitele antiepileptice pe de altă parte. Dacă pacienta nu mai avea crize este de preferat să nu-i modificăm schema terapeutică, chiar şi în cazul politerapiei.

Nu se poate spune până în prezent că unul dintre medicamentele antiepileptice clasice (carbamazepin, etosuximid, fenobarbital, fenitoin, primidon, acid valproic) este mai teratogen decât altul. În ceea ce priveşte noile medicamente (gabapentin, lamotrigina, oxcarbazepin, vigabatrin), nu există până în prezent date suficiente şi o experienţă care să permită nişte concluzii la fel de valabile ca pentru cele clasice. Există păreri că noile antiepileptice ar fi mai puţin teratogene decât cele clasice, dar acest lucru urmează să fie demonstrat de studiile viitoare. Cercetările efectuate până în prezent au arătat că trecerea de la poli- la monoterapie şi evitarea unor combinaţii dovedite ca fiind teratogene fac ca prevalenţa malformaţiilor la nou-născuţii din mame

epileptice să fie scăzută semnificativ şi doar puţin mai mare ca la populaţia sănătoasă.

Incidenţa defectelor de tub neural în cazul în care mama a urmat tratament cu acid valproic sau carbamazepină şi mai ales la cei care au şi antecedente heredocolaterale pe linie maternă sau paternă este singura semnificativ mai mare.

Combinaţiile medicamentoase care includ carbamazepina sunt cele care duc la un potenţial teratogen mare.

PARTICULARITĂŢI ALE MEDICAŢIEI ANTIEPILEPTICE

Benzodiazepinele

Diazepam i. v. sau intrarectal, clonazepam i. v., midazolam i.m. sau i.v. se pot folosi în statusul epileptic sau crizele convulsive din travaliu şi naştere.

Administrate la mamă înainte de travaliu pot persista la nou-născut câteva zile, metabolizându-se foarte lent în primele zile după naştere; de aceea pot induce o sedare la nou-născut, care poate fi hipoton şi cu tulburări de supt şi benzodiazepinele luate post-partum influenţează nou-născutul, deoarece trec în lapte, în concentraţie de 4-10 ori mai mică decât în serul matern.

Carbamazepina

Indicată în crizele tonico-clonice generalizate sau crizele focale, va trebui evitată în cazul unor antecedente de spina bifida în familie (atât la mamă, cât şi la tată), în special în primul trimestru de sarcină.

Administrarea carbamazepinei în cursul sarcinii poate determina deficienţă de vitamina K, prin inducere enzimatică. De aceea se recomandă administrarea imediată la nou-născut, subcutanat, a 1mg/kg corp de vitamina K.

Concentraţia în laptele matern este de aproximativ 45% din cea a serului matern.

Expunerea la carbamazepină în primul trimestru de sarcină poate creşte riscul de spina bifida de până la 0,9-1%, mai ales în situaţia existenţei unor factori genetici în familie.

Combinaţiile medicamentoase care includ carbamazepina sunt cele care duc la un potenţial teratogen mare.

Etosuximid

Indicat în absenţe şi fără a oferi protecţie în crizele de grand mal, în general nu este suficient în monoterapie, decât în rare cazuri.

Concentraţia serică rămâne destul de constantă pe durata sarcinii. Etosuximidul trece în laptele matern în procent de 90%.

Gabapentin

Indicat în crizele focale ale adultului, cu sau fără generalizare secundară, nu este metabolizat de pacient şi nu determină inducţie enzimatică. Face parte din noua generaţie de antiepileptice pentru care statisticile nu oferă încă certitudini în ceea ce priveşte siguranţa folosirii lor la gravide.

Nu sunt încă date suficiente pentru a aprecia variaţia concentraţiei în serul gravidelor şi nici în laptele matern.

Lamotrigina

Indicată în combinaţii cu alte antiepileptice pentru crize focale, simple sau complexe, cu sau fără generalizare secundară, tonico-clonice, mioclonice, şi cu acest preparat experienţa este limitată în timp, dar datele obţinute până în prezent nu arată o rată mai mare a teratogenezei faţă de celelalte antiepileptice. Procentul defectelor la naştere este apropiat de cel al apariţiei malformaţiilor în populaţia generală; riscul cel mai mare a fost observat la combinaţiile cu valproat. Ca majoritatea medicamentelor, nu va fi folosit în sarcină decât dacă beneficiul potenţial al tratamentului pentru mamă depăşeşte riscurile posibile pentru făt.

Oxcarbazepin

Indicat în tratamentul crizelor tonico-clonice primar generalizate şi al crizelor focale, cu sau fără generalizare secundară, atât în mono, cât şi în politerapie.

Trece prin placentă la făt în concentraţii similare cu cele din sângele matern. Ajunge şi în laptele matern în proporţie de 50% faţă de concentraţia plasmatică.

Ca şi celelalte antiepileptice mai nou intrate în practică, folosirea lui trebuie să respecte balanţa între beneficiul pacientei şi posibilele riscuri teratogene.

Fenobarbital

Indicat în crize generalizate tonico-clonice, tonice, crize mioclonice şi focale, este un inductor enzimatic, ce poate determina deficienţă de vitamina K. De aceea se recomandă şi în situaţia pacientelor care au primit fenobarbital să se administreze nou-născutului 1mg/kg corp vitamina K, imediat după naştere, subcutanat. În caz contrar, nou-născutul poate fi sedat, hipoton, cu dificultăţi de supt.

Trece în sângele fetal în aceeaşi concentraţie ca în cel matern, iar în laptele matern ajunge în proporţie de 40% din concentraţia serului mamei.

Combinaţiile dovedite a avea un efect teratogen mai important au fost: fenobarbital, carbamazepin şi acid valproic.

Fenitoin

Indicat în crize focale şi generalizate tonico-clonice, ca şi fenobarbitalul şi carbamazepina, este un inductor enzimatic, determinând deficit de vitamina K. De aceea se impune administrarea la nou-născut de vitamină K: 1mg/kg corp subcutanat, imediat după naştere.

Concentraţia fenitoinului nelegat de proteine este cu aproximativ 50% mai mare la nou-născut decât la adult şi creşte şi mai mult la prematuri. Concentraţia în lapte este de 20% din cea a serului matern. Tratamentul cu fenitoin în timpul primului trimestru de sarcină poate determina hipoplazia falangelor distale ale degetelor.

Acid valproic

Este indicat în crizele generalizate şi focale. Concentraţia serică pe durata sarcinii rămâne destul de constantă, şi este mai mare în sângele din cordonul ombilical decât în cel matern. Nu este un inductor enzimatic, şi doar 3%

trece în lapte. Pe lângă aceşti factori ce pledează în favoarea folosirii acidului valproic în terapia antiepileptică, există şi argumente împotriva folosirii lui. 1-2% dintre feţii expuşi la acid valproic au spina bifida aperta. Mecanismul patogenic implicat în teratogeneză ar putea fi deficienţa de acid folic (printre altele).

Este pe cât posibil de evitat combinaţia acidului valproic cu carbamazepina şi de evitat folosirea lui în cazuri de antecedente de spina bifida în familie. Se asociază acidul folic în doză de 5 mg zilnic, de preferat cu 2 luni înaintea conceperii copilului.

Vigabatrina

Folosit în polimedicaţie pentru crize focale complexe cu sau fără generalizare secundară, nu a fost asociat cu malformaţii specifice, dar nici nu poate fi considerat ca fiind lipsit de potenţial teratogen.

Copiii născuţi din mame cu epilepsie au de 2-3 ori mai frecvent malformaţii decât cei născuţi din mame sănătoase.

Malformaţiile majore:

- apar de 1,2-2 ori mai frecvent la copiii proveniţi din mame epileptice.
- copiii provenind din mame epileptice tratate au de 2 ori mai frecvent malformaţii decât cei provenind din mame epileptice netratate.
- tipul de malformaţii şi distribuţia lor nu diferă de cel din populaţia generală (defecte scheletice, malformaţii ale SNC, oro-faciale).
- nu s-au evidenţiat malformaţii specifice anumitor antiepileptice.
- nu s-a stabilit o legătură directă între malformaţii şi concentraţia serică a medicamentului, cu o singură excepţie: acidul valproic şi defectele de tub neural (spina bifida).
- politerapia antiepileptică are un potenţial teratogenic mai mare decât monoterapia.
- deficienţa de acid folic este considerată a fi un potenţial mecanism patogenic.

Malformaţiile minore nu se regăsesc mai frecvent la copiii provenind din mame cu epilepsie, faţă de populaţia generală. Copiii cu malformaţii majore au mai multe malformaţii minore decât cei fără malformaţii majore.

Medicamentele antiepileptice au fost clasificate, în urma studiilor disponibile până în momentul de faţă, în raport cu riscul teratogenic în:

- *Medicamente cu risc crescut* (care nu ar trebui folosite, ar trebui eliminate din schema terapeutică a gravidei, sau înlocuite cu alte antiepileptice înaintea concepţiei):
  - valproat de sodiu,
  - fenitoin,
  - fenobarbital,
  - primidon.
- *Medicamente cu risc mediu* (care ar trebui scoase din schema terapeutică a gravidei sau înlocuite, doar în cazul politerapiei; în doze mici, în monoterapie pot fi folosite).
  - carbamazepin,
  - oxcarbazepin,
  - topiramat,
  - vigabatrin,
  - clobazam,
  - clonazepam,
  - ethosuximid.
- *Medicamente cu risc mic* (până în prezent nu s-au dovedit că ar determina o creştere a incidenţei malformaţiilor):
  - lamotrigina,
  - gabapentin,
  - levetiracetam.

Copiii născuţi din mame cu epilepsie au de 2-3 ori mai frecvent malformaţii decât cei născuţi din mame sănătoase. Riscul ca o femeie sănătoasă să aibă un copil cu malformaţii este de 3%, şi creşte la 4% la femeia cu antecedente de epilepsie chiar dacă nu mai are crize şi nu mai ia tratament. În cazul epilepsiei tratate acest risc ajunge la 7% în caz de monoterapie la doze minime şi la 15% în cazul administrării a 2-3 antiepileptice, putând să atingă şi 50% în cazul anumitor combinaţii medicamentoase. Riscul este maxim în cazul expunerii la drogurile antiepileptice în primele 56 de zile de la concepţie.

Malformaţiile majore (care determină handicap pe termen lung sau nu se pot corecta):

- apar de 1,2-2 ori mai frecvent la copiii proveniţi din mame epileptice.
- copiii provenind din mame epileptice tratate au de 2 ori mai frecvent malformaţii decât cei provenind din mame epileptice netratate.
- tipul de malformaţii şi distribuţia lor nu diferă de cele din populaţia generală (defecte scheletice, malformaţii ale SNC, oro-faciale, ale urechii, ale organelor genitale şi aparatului urinar, ale degetelor).
- nu s-au evidenţiat malformaţii specifice anumitor antiepileptice.
- nu s-a stabilit o legătură directă între malformaţii şi concentraţia serică a medicamentului, cu o singură excepţie: acidul valproic şi defectele de tub neural (spina bifida).
- politerapia antiepileptică are un potenţial teratogenic mai mare decât monoterapia.
- deficienţa de acid folic este considerată a fi un potenţial mecanism patogenic.

BIBLIOGRAFIE:

Betts Tim, Green Hill Lyn – Women Preconception and Pregnancy Service. Birmingam Uuniversity Seizure Clinic, 2001.

Epilepsy and Women – Royal Victoria Hospital. *Department of Neurology*, 2000.

Epilepsy and Pregnancy Workshop – The 16th and 17th of September 2001, *Epilepsy Research Foundation*, Worcester College Oxford.

Clayton-Smith Jill – *Teratogenic Effects of Antiepileptic Drugs*, 2001.

Walter G Bradley, Robert B Daroff, Gerald M Fenichel, C David Marsden – *Neurology In Clinical Practice*, 1983-2000, second edition.